med 82

Über Interferenzen von sogenannten Strahlenschutzstoffen mit der Cytostatica-Wirkung im proliferationsaktiven Gewebe

Von

Hans-Peter Doerffler

Hamburg
1961

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. Krauspe

Über Interferenzen von sogenannten Strahlenschutzstoffen mit der Cytostatica-Wirkung im proliferationsaktiven Gewebe

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Hans-Peter Doerffler
aus Jena

Hamburg 1961

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am 11. 9. 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan: Professor Dr. R. Prévôt

Referent: Priv. Doz. Dr. Pliess

Korreferent: Prof. Dr. Krauspe

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	Seite 5
Material und Methodik	7
Ergebnisse	10
Diskussion	14
Zusammenfassung	17
Literaturverzeichnis	18
Danksagung	21
Lebenslauf	23

Inhaltsverzeichnis

Einleitung Seite 5

Material und Methodik 7

Ergebnisse 10

Diskussion 14

Zusammenfassung 17

Literaturverzeichnis 18

Danksagung 21

Lebenslauf 22

Einleitung

Aus der Vielzahl der Cytostatica, die heute bereits bekannt sind, wurde das TEM (Triäthylenmelamin = 2,4,6 — Triäthylenimino — 1,3,5 — Triazin) zur Untersuchung herangezogen. TEM ist ein sogenanntes Ruhekerngift. Als Testorgan für die morphologische Wirkung der Cytostatica hat sich die Incisorbasis der Ratte bewährt, (Pliess und Braren 10, Pliess 13). Hier findet man einen Organbezirk, der in ständiger Proliferation, Differenzierung, Sekretionsleistung und Mineralisation begriffen ist und nach subletaler Cytostatica-Dosierung charakteristische morphologische Reaktionen zeigt.

Nach Gabe von 1 mg TEM/kg Körpergewicht treten an der permanent proliferierenden Basalpulpa des Rattenincisors Karyopyknose und Karyorhexis innerhalb der ersten 48 Std. auf. Daran schließen sich ein schleimiges Pulpaödem im Bereich der labialen Zahnzirkumferenz, eine Odontoblasten-Depolarisation und -atrophie und ein Sistieren der Praedentinapposition mit Bildung einer Nische des Dentinmantels im Bereich der Depolarisationszone an. Die Reaktion der Basalpulpa und der jungen Odontoblasten des Rattenincisors nach Gabe von Cytostatica gleichen im Prinzip den morphologischen Veränderungen nach Röntgenbestrahlung (Pliess und Franke). Darin könnte man eine Unterstützung der Hypothese sehen, daß Ruhekerngifte als sogenannte Radiomimetika eine den Röntgenstrahlen ähnliche Wirkung entfalten. Es ergeben sich jedoch auch Unterschiede in der Wirkung von Röntgenstrahlen und Cytostatica, z. B. auf das Blut (3). Auch bestehen feinere qualitative Unterschiede an der Incisorbasis (11). Daher kann man nicht ohne weiteres die biologische Wirkung von Röntgenstrahlen und von sogenannten radiomimetischen Substanzen gleichsetzen.

Von den chemischen Strahlenschutzstoffen sind eine ganze Reihe bekannt, vor allem die SH — gruppenhaltigen Substanzen (Cystein, Cysteamin, Glutahtion), Serotonin und Aminoäthylisothiuronium-Präparate. Die Versuche an Ratten und Mäusen zeigen, daß nach Applikation chemischer Strahlenschutzstoffe und anschließender Ganzkörperbestrahlung die Überlebenszeit wesentlich erhöht wird. Es bestehen Wirkungsunterschiede zwischen den verschiedenen strahlenschützenden Substanzen, die auf ihrer chemischen Zusammensetzung beruhen. So z. B. führt der Ersatz der Sulfhydrylgruppe von Cysteamin durch eine Isothiuroniumgruppe zu einer stabileren Verbindung mit erhöhter Schutzaktivität (9).

Aus Untersuchungen am Knochenmark der Ratte geht hervor, daß es nach Gabe von Cystein sowohl bei Totalbestrahlung als auch bei Lokalbestrahlung zu ungeschwächtem Strahlenschaden kommt, während jedoch die Regeneration beschleunigt wird. Daraus wird geschlossen, daß ein primärer zellulärer Schutz nicht vorhanden ist (5). Weitere Schutzwirkung von Cystein nach Röntgenbestrahlung wurde an den Wurzelspitzenzellen von Hordeum vulgare und den Corneazellen von Salamanderlarven festgestellt.

Doch ist die Frage, ob eine lokale Schutzwirkung gegenüber Rötgenstrahlen in allen proliferationsaktiven Geweben besteht, noch offen. Uns interessierte die Frage, ob die Lokalwirkung des Cytostaticums TEM mit den Schutzstoffen Cystein und Serotonin interferiert. Als Testorgan diente die Incisorbasis der Albinoratte.

Material und Methodik

Versuchsreihe A: Cystein und TEM

97 jugendliche und ausgewachsene männliche Ratten erhielten eine einmalige intraperitoneale Injektion von 1 mg TEM/kg Körpergewicht, außerdem eine intraperitoneale Injektion von Cystein, entweder vor oder nach der TEM-Gabe, in Dosen von 150 mg Cystein/kg Körpergewicht bis 1000 mg Cystein/kg Körpergewicht gelöst in Aqua dest. (pH-Werte in Tabelle 1). 14 Tiere bekamen eine einmalige intraperitoneale Injektion von 1 mg TEM/kg Körpergewicht als Kontrolltiere. Weitere 8 Tiere erhielten als Kontrolle eine einmalige intraperitoneale Injektion von 1000 mg Cystein/kg Körpergewicht.

Die Versuchsanordnung ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Versuchsreihe B: Serotonin und TEM

35 ausgewachsene männliche Ratten erhielten eine einmalige intraperitoneale Injektion von 1 mg TEM/kg Körpergewicht, außerdem eine einmalige intraperitoneale Injektion von 20 mg Serotonin/kg Körpergewicht, gelöst in Aqua dest. (pH-Werte in Tabelle 2). In einer Serie (B 4) wurde die Serotonindosis fraktioniert gegeben. 6 Tiere bekamen eine einmalige intraperitoneale Injektion von 1 mg TEM/kg Körpergewicht als Kontrolltiere.

Die Versuchsanordnung ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Die Tötung erfolgte in beiden Versuchsreihen in tiefer Äthernarkose, und zwar 1, 2, 3 und 5 Tage nach der TEM-Gabe. Der Unterkiefer wurde im ganzen entfernt und dann halbiert. Fixierung der Unterkieferhälften in 10%igem neutralen Formol. Entkalkung in 5%iger Trichloressigsäure, Paraffineinbettung, Längsschnitte der Unterkieferhälften durch die Incisorbasis. Färbung der Präparate mit Hämatoxylin-Eosin.

Es wurde eine qualitative und gradmäßige histologische Befundung der Veränderungen an der Incisorbasis, insbesondere im labialen Bereich vorgenommen.

Tabelle 1

Versuchsanordnung zur Prüfung der Interferenz zwischen TEM (1 mg/kg i. p.) und Cystein (Versuchsreihe A)

Anzahl der Tiere	Gruppe	Cystein-Dosis i. p. pro kg Körpergewicht	pH	Zeitliche Korrelation zw. der Medikation von Cystein und TEM
6	A 1	150 mg	1,8	2 std vor TEM
6	A 2	150 mg	1,8	2 std nach TEM
6	A 3	150 mg	1,8	12 std nach TEM
8	A 4	2 x 150 mg	1,8	2 std vor und 2 std, oder 4, oder 6, oder 8, oder 10, oder 12 std nach TEM
12	A 5	325 mg	2,0	fraktioniert 2 std vor und jeweils 2, 4, 6, 8, 10, 12 std nach TEM
12	A 6	1000 mg	1,3	1 std vor TEM
12	A 7	150 mg	1,8	30 min vor TEM
12	A 8	150 mg	1,8	gleichzeitig
12	A 9	500 mg	1,5	2 std nach TEM
11	A 10	500 mg	1,5	6 std nach TEM

Tabelle 2

Versuchsanordnung zur Prüfung der Interferenz zwischen TEM (1 mg/kg i. p.) und Serotonin (Versuchsreihe B)

Anzahl der Tiere	Gruppe	Serotonin-Dosis i. p. pro kg Körpergewicht	pH	Zeitliche Korrelation zw. der Medikation von Serotonin und TEM
6	B 1	20 mg	4,4	2 std vor TEM
6	B 2	20 mg	4,4	2 std nach TEM
6	B 3	20 mg	4,4	12 std nach TEM
8	B 4	2 x 10 mg	4,6	2 std vor und 2 std nach TEM
9	B 5	20 mg	5,0	fraktioniert zu 2,9 mg 2 std vor und 2, 4, 6, 8, 10, 12 std nach TEM

Ergebnisse

Versuchsreihe A (Cystein und TEM):

Es ergaben sich, wie aus der Tabelle 3 ersichtlich, in den einzelnen Gruppen unterschiedliche Ergebnisse. Der Kontrollversuch mit TEM führte zu den bekannten, oben angeführten Veränderungen (Pliess und Braren). In den Einzelversuchen fanden wir die folgenden Ergebnisse.

Versuch A 1 (1 x 150 mg Cystein/kg 2 Std. vor TEM):

Es findet sich eine intensive Verstärkung der Karyorhexis der Basalpulpa sowohl labial wie lingual, ebenfalls eine Verstärkung des retikulierenden, stark eiweißreichen Ödems der Basalpulpa. Die Depolarisation der jungen Odontoblasten ist labial verstärkt, lingual hingegen nur geringfügige Depolarisation.

Versuch A 2 (1 x 150 mg Cystein/kg 2 Std. nach TEM):

Karyorhexis verhält sich fast normal, d. h. wie bei reiner TEM-Gabe. Das Ödem der Basalpulpa tritt etwas verstärkt auf, die Odontoblasten-Depolarisation wird dagegen zum Teil verhindert.

Versuch A 3 (1 x 150 mg Cystein/kg 12 Std. nach TEM):

Die Karyorhexis ist in normaler Stärke ausgebildet. Dagegen treten das Pulpaödem und die Depolarisation am Dentinmantel nicht auf.

Versuch A 4 (2 x 150 mg Cystein/kg: erste Dosis 2 Stunden vor TEM, zweite Dosis 2 oder 4, oder 6, oder 8, oder 10, oder 12 Stunden nach TEM):

Die Karyorhexis tritt nach 48 Stunden sichtlich verstärkt auf, ebenso das Pulpenödem labial wie auch lingual. Die Depolarisation der jungen Odontoblasten beginnt nach 48 Stunden und verstärkt sich in den nächsten 24 Stunden noch. In diesem Versuch erkennt man eine deutliche *sensibilisierende Wirkung des Cysteins.*

Versuch A 5 (325 mg Cystein/kg fraktioniert: 1 x 75 mg/kg 2 Stunden vor TEM; 1 x 75 mg/kg 2 Stunden nach TEM; 5 x 35 mg/kg 4, 6, 8, 10, 12 Stunden nach TEM):

Die Karyorhexis tritt nach 24 Stunden schwächer, nach 48 Stunden jedoch bedeutend stärker auf als normal. Nach 48 Stunden verstärkt sich das Ödem der Basalpulpa labial wie auch lingual. Die Odontobla-

sten-Depolarisation ist nach 48 Stunden verstärkt, in den folgenden 24 Stunden weitere Verstärkung. Auch hier ist wieder *eindeutige sensibilisierende Wirkung des Cysteins* festzustellen.

Versuch A 6 (1 x 1000 mg Cystein/kg ungepuffert 1 Stunde vor TEM):

In dieser Gruppe wurden 3 Tiere nach 24 Stunden getötet, die übrigen 9 Tiere starben spontan nach mehr als 24 Stunden. Das Ergebnis ist nicht sicher. Es entsteht der Eindruck, daß die Karyorhexis verlängert auftritt, d. h. nach 24 Stunden geringer und nach 48 Stunden stärker als normal.

Versuch A 7 (1 x 150 mg Cystein/kg 30 Minuten vor TEM):

Eine Verstärkung der Karyorhexis mäßigen Grades ist labial und lingual zu erkennen. Nach 48 Stunden tritt das Ödem der Basalpulpa verstärkt auf. Auch die Odontoblasten-Depolarisation wird geringgradig verstärkt.

Versuch A 8 (1 x 150 mg Cystein/kg gleichzeitig mit TEM):

Nach 24 Stunden wird eine Abschwächung der Karyorhexis deutlich erkennbar. Pulpenödem und Odontoblasten-Depolarisation sind nicht mehr wahrzunehmen. Nach 48 Stunden ist keine TEM-Wirkung mehr nachweisbar. Hier entsteht der Eindruck einer *Schutzwirkung des Cysteins.*

Versuch A 9 (1 x 500 mg Cystein/kg ungepuffert 2 Stunden nach TEM):

Die Überlebenszeit beträgt hier 2 bis 5 Tage. Karyorhexis und Pulpenödem werden nicht sicher beeinflußt. An den Odontoblasten ergibt sich eine geringe Schutzwirkung des Cysteins.

Versuch A 10 (1 x 500 mg Cystein/kg ungepuffert 6 Stunden nach TEM):

Die Überlebenszeit beträgt nur 48 Stunden. Der Stärkegrad der Karyorhexis und des Pulpenödems werden nicht sicher beeinflußt. Die jungen Odontoblasten zeigen in dieser Zeit noch keine Depolarisation. Doch ist das Ergebnis dieses Versuches unsicher.

Versuchsreihe B (Serotonin und TEM):

Der Kontrollversuch mit TEM führte zu den bekannten und bereits oben erwähnten Veränderungen (Pliess und Braren).

Versuch B 1 (1 x 20 mg Serotonin/kg 2 Stunden vor TEM):

Karyorhexis tritt an der Basalpulpa innerhalb der ersten 48 Stunden verstärkt auf, labial und lingual in gleicher Weise. Das Ödem der Basalpulpa wird deutlich sensibilisiert, auch tritt die Depolarisation der Odontoblasten verstärkt auf.

Versuch B 2 (1 x 20 mg Serotonin/kg 2 Stunden nach TEM):

Hier ist keine auffällige Verstärkung der Karyorhexis festzustellen, wohingegen das Ödem in der Zeit nach 24 Stunden bis zum 3. Tag deutlich verstärkt wird. Auch die Odontoblasten-Depolarisation ist deutlicher ausgeprägt.

Versuch B 3 (1 x 20 mg Serotonin/kg 12 Stunden nach TEM):

Das Ergebnis wird von der Serotonin-Gabe in keiner Weise beeinflußt, man erkennt denselben Grad der Veränderungen, wie bei einer alleinigen TEM-Injektion. Hier besteht also weder Schutz- noch sensibilisierende Wirkung des Serotonins.

Versuch B 4 (2 x 10 mg Serotonin/kg: erste Dosis 2 Stunden vor, zweite Dosis 2 Stunden nach TEM):

Die Karyorhexis tritt bis zum 2. Tag deutlich verstärkt auf, ebenso das Ödem und die Odontoblasten-Depolarisation. Hier kommt die *sensibilisierende Wirkung des Serotonins* stark zum Ausdruck.

Versuch B 5 (20 mg Serotonin/kg fraktioniert: 7 x 2,9 mg 2 Stunden vor und je 2, 4, 6, 8, 10 und 12 Stunden nach TEM):

Es findet sich ein verstärktes Auftreten der Karyorhexis bis zum 2. Tag. Das Ödem wird innerhalb des 2. Tages deutlicher als normal. Auch die Odontoblasten-Depolarisation ist etwas stärker vorhanden. Insgesamt ist eine *sensibilisierende Wirkung des Serotonins* in diesem Versuch nachweisbar.

Zusammenfassendes Ergebnis:

Aus der *Versuchsreihe A* geht deutlich hervor, daß eine lokale Schutzwirkung des Cysteins nur dann eintritt, wenn die Medikation des Cytostaticums und des chemischen Schutzstoffes gleichzeitig erfolgt. Dieses Ergebnis kann man aber keinesfalls verallgemeinern, wir müssen uns hier auf den Strahlenschutzstoff Cystein und das Cytostaticum TEM beschränken. In den Versuchen, in denen das Cystein Stunden vor oder nach der TEM-Injektion gegeben wurde, sind unterschiedliche Ergebnisse zu verzeichnen. Die Cystein-Gaben *nach* der TEM-Injektion *vermindern Teilwirkungen des TEM* (Pulpenödem bzw. Odontoblasten-Depolarisation), wohingegen die Cystein-Gaben *vor* der TEM-Injektion

die Wirkung des TEM verstärken, also die Incisorbasis für das TEM *sensibilisieren.*

Aus der *Versuchsreihe B* kann man noch kein endgültiges Ergebnis erwarten. Hier müssen noch weitere Versuche in engeren Zeitabständen zur TEM-Gabe vorgenommen werden. Doch geht aus unseren Versuchen bereits hervor, daß das Serotonin in fast jeder Versuchsreihe das Gewebe der Incisorbasis für das TEM *sensibilisiert.*

Tabelle 3

Variationen der TEM-Wirkungen auf die Incisorbasis der Ratte durch Interferenz mit Cystein bzw. Serotonin

	Gruppe	Karyorhexis im Proliferationsbereich der Basalpulpa	Oedem der Basalpulpa	Depolarisation der labialen jungen Odontoblasten
Cystein	A 1	.	.	.
	A 2	—	—	+
	A 3	—	+	+
	A 4	.	.	.
	A 5	.	.	.
	A 6	Ergebnis nicht sicher		
	A 7	.	.	.
	A 8	+	+	+
	A 9	—	—	(+)
	A 10	—	—	
Serotonin	B 1	.	.	.
	B 2	—	.	.
	B 3	—	—	—
	B 4	.	.	.
	B 5	.	.	.

Erklärungen:

Sensibilisierende Wirkung	.
Schutzwirkung	+
Fragliche Schutzwirkung	(+)
Keine Wirkung	—

Diskussion

Die Toxizität des *Cystein* · Hydrochlorid liegt in unseren Versuchen unter einem pH von 1,3 — 1,5, das entspricht ca. einer Dosis von 500 — 1000 mg nicht neutralisiertem Cystein/kg Körpergewicht. Diese Dosis führt bei einer intraperitonealen Injektion innerhalb 24 Stunden zum Tode der Ratte. Bleibt der pH des Cysteins über 1,5, so sind die Gaben gut verträglich, und die Verhaltensweise der Tiere ist nicht verändert.

Die Versuche an Ratten und Mäusen zeigen, daß nach einer Applikation von chemischen Strahlenschutzstoffen, wie Cystein, mit anschließender Ganzkörperbestrahlung die Überlebenszeit wesentlich erhöht wird (9).

Andererseits ist eine Schutzwirkung des Cysteins bei weißen Mäusen gegenüber der Wirkung des Cytostaticums N-Lost (HN 2) nur festzustellen, wenn dieses in letalen Dosen appliziert wird (15). So beweist sich die Theorie von Salerno und Fridell nicht, die besagt, daß Cystein gegen HN 2 auch eine schützende Wirkung ausübt, wenn die Cysteindosis von 125 mg/kg Körpergewicht nicht überschritten wird (15).

An Pflanzen wurden Versuche mit den Schutzsubstanzen Cystein, Cysteamin, KCN und NaCN durchgeführt und auf den Schutzeffekt gegenüber den Röntgen-Strahlen getestet. Hier konnte bei den verschiedensten Testreaktionen im Gegensatz zum Tierexperiment keinerlei Schutzwirkung festgestellt werden (14). In einer Arbeit von G. Oehlert konnte jedoch nachgewiesen werden, daß die Trefferwirkung nach einer Cysteingabe bei der Sommergerste wesentlich abgeschwächt wird. Die Vorstellungen über den Inaktivierungsvorgang im Treffbereich der Zelle unter der Mitwirkung von Cystein gehen dahin, daß die Energie, die das empfindliche Zellvolumen trifft, beim Vorhandensein von Cystein-Molekülen sofort an diese weiter geleitet wird. Während also bei direkten Treffern die Energiewirkung auf den empfindlichen Bereich der Zelle durch den Vorgang der Energieleistung und Absorption als Folge der höheren Affinität der Strahlenquanten zu den Cysteinmolekülen verhindert wird, muß andererseits auch die Möglichkeit der Neutralisierung der Bestrahlungsradikale im Sinne einer Beeinflussung des indirekten Treffers, auf die Untersuchungen von J. Baeumer, D. Hofmann und R. K. Kepp hingewiesen haben, diskutiert werden.

Die Schutzwirkung des Cysteins gegenüber der TEM-Wirkung wurde an Triticum vulgare getestet und ein bemerkenswerter Schutzeffekt festgestellt (2).

Beim Kaninchen wurde eine Schutzwirkung des Cysteins gegenüber dem Cytostaticum N-Lost, auf das Blutbild bezogen, festgestellt, wenn die N-Lost Injektion 15 oder 30 Minuten nach der Cysteingabe erfolgte (4). Weiter zeigen die Versuche mit N-Lost und Cystein an Ratten, daß die Überlebensrate gegenüber den nur mit N-Lost behandelten Tieren wesentlich erhöht ist (4). Doch auch hier ergeben sich Unterschiede in der Gewebsreaktion der verschiedenen Gewebe. So ist im Knochenmark die Ausgangslage für die Neutrophilen-Reaktion von der Ausgangslage der Lymphozyten völlig verschieden bei gleicher N-Lost Dosis. Außerordentlich gute Schutzwirkung zeigt Cystein gegenüber der N-Lost Wirkung auf die Milz: hier wirkt sich die Cysteinschutzwirkung so weitgehend aus, daß die histologischen Bilder der Milz von normalen Präparaten nicht zu unterscheiden sind.

Die Ergebnisse der eigenen Versuche an der Incisorbasis der Ratte mit dem chemischen Strahlenschutzstoff Cystein gegenüber der TEM-Wirkung zeigen, daß eine lokale Schutzwirkung nur dann zu verzeichnen ist, wenn die Cystein- und TEM-Gabe gleichzeitig erfolgt.

Wie wichtig diese Zeitbeachtung ist, zeigen die weiteren Versuchsergebnisse. Bei Cystein-Gaben vor der TEM-Gabe wird die Wirkung des Cytostaticums durch Cystein noch gesteigert, es wirkt in diesen Fällen sensibilisierend für das TEM, wohingegen bei Cysteingaben nach der TEM-Verabreichung noch lokal eine leichte Schutzwirkung zu verzeichnen ist.

Serotonin wurde 1948 aus Acetonextrakten von Rinderblut isoliert und seine Struktur als 6-Oxytryptamin aufgeklärt. Im nicht pathologisch veränderten Organismus ruft die Serotonin-Gabe eine Verminderung der Diurese hervor. Die Thrombozytenzahl steigt an, und die Blutungszeit wird wesentlich verkürzt. Das Serotonin wird in den Thrombozyten gespeichert und es wird angenommen, daß die Thrombozytenvermehrung durch Adaption des Organismus auf das hohe Serotoninangebot hervorgerufen wird (7). Weiter bewirkt Serotonin eine Kontraktion der glatten Muskelfasern von Blutgefäßen und Hohlorganen (6), besonders empfindlich sind die Nierengefäße. Es wird somit die Glomerulumfiltration herabgesetzt.

Aus den eigenen Versuchen mit Serotonin als Schutzstoff gegenüber dem Cytostaticum TEM geht hervor, *daß das Serotonin die TEM-Wirkung nur verstärkt, also sensibilisierend auf das Gewebe der Incisorbasis einwirkt.*

Aus den vorangegangenen Angaben ist zu folgern, daß man die Wirkungsweise verschiedener Strahlenschutzstoffe nicht verallgemeinern kann. Auch sind Schutzstoffe gegen Röntgenstrahlen nicht ohne weiteres zugleich Schutzstoffe gegen Cytostatica vom Typus der Ruhekerngifte. Es muß zwischen der Wirkungsweise auf den Allgemeinorganismus und der lokalen Gewebswirkung streng unterschieden wer-

den. Durch bestimmte Strahlenschutzstoffe kann die allgemeine Strahlentoleranz des Organismus erhöht werden, was aber nicht gleichbedeutend ist mit einer Schutzwirkung gegen lokale Strahlenreaktionen. Was hier für die Röntgenstrahlen gilt, gilt ebenfalls für die Cytostatica. Wir sehen auch aus unseren Versuchen, daß der gleiche sogenannte Schutzstoff das Gewebe gegen Cytostatica einmal schützen, das andere Mal sensibilisieren kann in Abhängigkeit vom zeitlichen Intervall. Die Ursache dieser unterschiedlichen Wirkungen ist sicherlich in einer Vielzahl von Faktoren zu suchen. So sind es einmal die chemische Spezifität des Strahlenschutzstoffes, die Applikationsart und Dosis von Schutzstoff und Röntgenstrahlen bzw. Cytostaticum, die Art des Cytostaticums, die zeitliche Differenz zwischen der Gabe des Schutzstoffes und des Cytostaticums bzw. der Applikation der Röntgenstrahlen. Dann ist die Wirkung abhängig von dem Stoffwechselzustand des Allgemeinorganismus zum einen, zum anderen vom speziell differenzierten Stoffwechselzustand des jeweiligen Körpergewebes. Hier muß auch erwähnt werden, daß es sich im vorliegenden Falle um das Proliferationsgewebe des Rattenincisors handelt. Nun dürfen aber die Ergebnisse an diesem speziellen Proliferationsgewebe nicht verallgemeinert werden, da das eine Proliferationsgewebe nicht dem anderen gleicht. So ist das Proliferationsgewebe der Incisorbasis eine andere als das des Knochenmarkes oder Hodens. Außerdem sind Speciesunterschiede zu berücksichtigen.

Schließlich muß bei der Schutzwirkung der verschiedenen Strahlenschutzsubstanzen unterschieden werden, wogegen diese gerichtet ist. So ist eine Schutzwirkung etwa auf den Fortgang der Zellteilung, auf den Eintritt der Mitosen, oder eine Schutzwirkung gegen die Zelldegeneration, gegen Differenzierungsstörungen, oder eine Schutzwirkung gegen die Steigerung der Gefäßpermeabilität (Ödem), oder eine Schutzwirkung gegen die mutagene Wirkung der Röntgenstrahlen bzw. Cytostatica möglich. Diese verschiedenen Schutzwirkungen werden sicherlich nicht alle durch den gleichen sogenannten Schutzstoff erzielt.

Zusammenfassung

Bei 133 erwachsenen männlichen Ratten wurde in variierender Versuchsanordnung die Interferenz zwischen den sogenannten Strahlenschutzstoffen Cystein bzw. Serotonin und der Gewebswirkung des Cytostaticums Triäthylenmelamin untersucht. Als Testorgan dient die in ständiger Proliferation und Differenzierung begriffene Incisorbasis.

Wir fanden, daß bei einer gleichzeitigen intraperitonealen Gabe von 1 mg TEM/kg und von 150 mg Cystein/kg eine Schutzwirkung der Incisorbasis der Ratte erreicht wurde, die gegen die Steigerung der Gefäßpermeabilität, also gegen die Ausbildung eines Ödems und gegen die Odontoblastendepolarisation gerichtet ist. Bei einer Cystein-Gabe vor der TEM-Injektion wird die oben erwähnte Schutzwirkung in einen die TEM-Wirkung verstärkenden Effekt umgewandelt. Dagegen konnte keinerlei schützende Wirkung des Serotonins gegenüber den TEM-Veränderungen der Incisorbasis festgestellt werden. Hier übte das Serotonin nur eine sensibilisierende Wirkung auf das TEM aus. Die Schutzwirkung von chemischen Substanzen gegenüber Röntgenstrahlen ist nicht ohne weiteres identisch mit ihrer Wirkung gegenüber Cytostatica.

Literaturverzeichnis

(1) Demmler, R.:
Vergleich der Primärwirkung von Radiomimetika und ionisierenden Strahlen.
Strahlentherapie *103*, 695 (1957)

(2) Deysson, G., R. Truhaut:
Nouvelles recherches sur l'action protectrice exercée par divers composés sulfhydrilés vis-à vis de la toxicité des moutardes azotées et de la triéthylène-mélamine pur les cellules végétales.
Comp. Rend. d. Séances d. 1. Société de Biologie *150*, 1171 (1956)

(3) Elson, L. A.:
A comparison of the effects of radiation and radiomimetic chemicals on the blood.
Brit. J. Haemat. *1*, 104 (1955)

(4) Franke, R., F. H. Thiele, N. Keller:
Beobachtungen über Stickstoff-Lost Wirkungen und ihre Beeinflußbarkeit durch Cystein.
Z. ges. exper. Med. *120*, 422 (1952)

(5) Hartweg, H.:
Hämatologische Untersuchungen zur Schutzstoffwirkung. 2. Mitteilung: Die Wirkung von Cystein auf den Ablauf der Strahlenreaktion am Knochenmark nach Lokalbestrahlung.
Strahlentherapie *102*, 1 (1957)

(6) Hedinger, Chr., H. Langemann:
Nierenschädigungen mit Rindennekrosen bei Ratten unter Behandlung mit 5-Oxytryptamin.
Schweiz. med. Wschr. *85*, 541 (1955)

(7) Hedinger, Chr., H. Langemann:
Ausgesprochene Thrombocytose bei Ratten unter Behandlung mit 5-Oxytryptamin.
Schweiz. med. Wschr. *85*, 368 (1955)

(8) Langemann, H.:
Oxytryptamin (Serotonin) als neues Hormon. Mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehung zum Syndrom des metastasierenden Karzinoids.
Schweiz. med. Wschr. *85*, 957 (1955)

(9) Nordmark-Werke GmbH. Hamburg:
Aminoalkylisothiuroniumsalze im Strahlenschutz.
Sammelreferat

(10) Pliess, G., F. Braren:
Wirkungen der Cytostatica auf die Zahnentwicklung der Albinoratte. II. Mitteilung: Morphologische Veränderungen an den Incisoren der erwachsenen Ratte nach Triäthylenmelamin (TEM).
Frankf. Z. Path. *68*, 622 (1957)

(11) Pliess, G., H. Franke:
Die Wirkung von Röntgenstrahlen auf die Incisorbasis der Ratte.
Frankf. Z. Path. *70*, 346 (1960)

(12) Pliess, G.:
Wirkungen der Cytostatica auf die Zahnentwicklung der Albinoratte. III. Mitteilung: Morphologische Veränderungen an den Incisoren der erwachsenen Ratte nach Aminopterin, Colcemid, E 39 und B 518 Asta.
Frankf. Z. Path. *69*, 437 (1958)

(13) Pliess, G.:
Wirkungen der Cytostatica auf die Zahnentwicklung der Albinoratte. IV. Mitteilung: Morphologische Veränderungen an den Incisoren der erwachsenen Ratte nach Puri-Nethol, A 139, Sanamycin, Thio-TEPA, Mitomen und Leukeran.
Frankf. Z. Path. *69*, 621 (1959)

(14) Reinholz, E., K. Aurand:
Untersuchungen über die Wirksamkeit von Strahlenschutzsubstanzen bei Pflanzen.
Strahlentherapie *94*, 646 (1954)

(15) Therkelsen, A. J.:
The mechanism of the protective action of Cysteamine and Cysteine against a nitrogen mustard (HN 2).
Strahlenkongreß Vermont *1958*, 286

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med., Dr. h. c. Krauspe, Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Hamburg, danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes am Institut.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. G. Pliess danke ich für die Überlassung des Themas und für die Beratung bei der Abfassung der Arbeit.

Der medizinisch-technischen Assistentin, Fräulein Eddelbüttel, danke ich für die freundliche Mithilfe bei dem experimentellen Teil der Arbeit.

Die Arbeit wurde mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Lebenslauf

Als Sohn des Dr. phil. nat. Heinz Doerffler und dessen Ehefrau Leni geb. Weber wurde ich, Hans-Peter, am 11. Mai 1936 in Jena geboren. Nach Übersiedlung meiner Eltern nach Stuttgart trat ich dort 1942 in die Volksschule ein. 1946 bestand ich die Aufnahmeprüfung am Dillmann-Real-Gymnasium, wo ich im März 1955 das Reife-Zeugnis erhielt.

Im Sommersemester 1955 begann ich mit dem Studium der Zahnmedizin an der Universität Tübingen, wo ich im Wintersemester 1957/58 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Im Wintersemester 1958/59 wechselte ich an die Universität Hamburg und schloß im Oktober 1960 das Studium mit dem zahnmedizinischen Staatsexamen.

Druck: Daxer, Stuttgart